Traitement pharmacologique des troubles du rythme

S. Dinanian

Le traitement pharmacologique des troubles du rythme repose sur le bon usage des molécules antiarythmiques. Elles sont utilisées en première intention pour prévenir une récidive de fibrillation atriale. Elles peuvent également améliorer la tolérance d'une arythmie. Le traitement médical cède la place aux techniques ablatives pour les arythmies réentrantes supraventriculaires (flutter atrial, tachycardie jonctionnelle). À l'étage ventriculaire, c'est un appoint au défibrillateur implantable qui seul a démontré sa capacité à réduire l'incidence de la mort subite. Le traitement anticoagulant est d'une importance majeure dans la prise en charge médicale des arythmies atriales emboligènes. Dans ce domaine on retient les progrès apportés par les nouveaux anticoagulants.

© 2014 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

Mots-clés : Antiarythmique ; Anticoagulant ; Fibrillation atriale ; Tachycardie ventriculaire ; Extrasystole ventriculaire

Plan

- **Introduction** 1
- **Médicaments** 1
  - Fibrillation auriculaire 2
  - Flutter auriculaire 4
  - Tachycardies jonctionnelles 4
  - Extrasystoles ventriculaires 5
  - Tachycardies ventriculaires 5
  - Fibrillation ventriculaire 6
- **Conclusion** 6

Introduction

Le traitement médical des troubles du rythme forme, avec les techniques ablatives, un des deux grands piliers de la prise en charge des troubles du rythme cardiaque. Si les tachycardies jonctionnelles, le flutter atrial commun, certaines tachycardies ventriculaires et la fibrillation atriale (FA) paroxystique sont des indications d'ablation en première (ou en seconde) intention, le traitement pharmacologique des troubles du rythme reste au premier plan dans la FA récidivante du sujet âgé ou sur cardiopathie mais également dans les arythmies ventriculaires complexes. On peut également avoir recours au traitement « hybride » associant le traitement médical et le défibrillateur pour la prise en charge des troubles du rythme ventriculaire ou le traitement médical et l'implantation d'un stimulateur cardiaque pour la maladie rythmique atriale. Les molécules utilisées pour prévenir les récidives d'arythmie ou en améliorer la tolérance restent toutefois peu nombreuses et le développement pharmacologique dans ce domaine est actuellement limité. Les progrès concernant l'anticoagulation sont en revanche remarquables.

Médicaments

Les antiarythmiques sont prescrits dans le but d'interrompre une tachycardie ou d'en prévenir les récidives. Leur mécanisme d'action essentiel est directement électrophysiologique par blocage d'un courant membranaire participant au potentiel d'action. Les digitaliques et les bêtabloquants ne répondent pas directement à cette définition mais sont utilisés pour leur propriété cholinergique et antiadrénergique respectivement. Le risque d'effets proarythmiques ou extracardiaques doit inciter à une grande prudence et à un respect strict des règles de prescription, a fortiori pour les associations d'antiarythmiques dont la prescription est réservée à des experts.

Les médicaments antiarythmiques sont classés selon leur effet électrophysiologique dominant sur les canaux membranaires voltage-dépendants (sodiques, calciques et potassiques selon la classification de Vaughan-Williams) (Tableau 1). Le « Sicilian Gambit » [1] est le résultat d'une réunion d'experts qui s'est intéressée aux effets des médicaments non seulement sur les canaux ioniques mais également sur les récepteurs, les pompes et échangeurs. Il a le mérite d'être exhaustif, mais sa complexité nuit à son utilisation en pratique. Le développement pharmacologique d'antiarythmiques a longtemps été quiescent à la suite des résultats fracassants de l'étude CAST [2], qui mettait en évidence les problèmes cruciaux de tolérance de ces molécules chez les patients atteints de cardiopathie significative (en l'occurrence, le postinfarctus). Dans ce contexte, l'arrivée sur le marché de la dronédarone (amiodarone sans iode) était fort attendue. Cette molécule est proposée en première intention selon les recommandations 2010 de l'European Society of Cardiology (ESC) pour maintenir le rythme sinusal après un épisode de FA, au même niveau que les thérapeutiques classiques inhibitrices du canal sodique rapide ou que le sotalol. Les résultats de l'étude PALLAS [3] sont venus tempérer défavorablement

Volume 9 > n°3 > août 2014
http://dx.doi.org/10.1016/S1166-4568(14)59541-1

Tableau 1.
Classification de Vaughan-Williams.

Classe	Mécanisme d'action	Exemples
Classe 1	Dépression du courant sodique rapide	Quinidine, procaïnamide, ajmaline, disopyramide Lidocaïne, mexiletine, diphénylhydantoïne Flécaïnide, propafénone, cibenzoline
Classe 2	Antagoniste bêta-adrénergique	Bêtabloquants
Classe 3	Dépression des courants potassiques, prolongation de la durée du potentiel d'action	Amiodarone, sotalol, brétylium, dronédarone, budiodarone, ibutilide
Classe 4	Dépression du courant calcique ICa_L	Vérapamil, diltiazem

l'engouement pour la dronédarone devant une augmentation des événements cardiovasculaires majeurs dans le groupe dronédarone pour les patients en FA chronique à haut risque. De fait, son actuel déremboursement limite considérablement sa prescription.

La budiodarone est un autre analogue de l'amiodarone sans accumulation tissulaire avec de ce fait des effets secondaires extracardiaques moins importants. L'étude PASCAL [4] montre son efficacité pour réduire le temps passé en FA chez des patients ayant des accès de FA paroxystique. Les essais de phase III sont à venir.

Le vernakalant est un nouvel antiarythmique de la classe des ARDA (activateur du courant potassique rapide sortant IKur), utilisé pour réduire les FA récentes par voie intraveineuse. Sa forme injectable a été approuvée en 2009 en Europe. Des études sont en cours pour son usage sous forme orale.

La recherche sur les effets antiarythmiques des médicaments non spécifiques comme les inhibiteurs de l'enzyme de conversion, les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (ARAII), les statines et les acides gras polyinsaturés sont pour l'instant restés décevants [5–8]. Enfin de nouvelles molécules spécifiques seront peut-être exploitables dans les années à venir, comme les agonistes de l'adénosine, la ranolazine, les modulateurs de la connexine, les bloqueurs des *stretch-activated channels* et les inhibiteurs des canaux potassiques.

Le traitement anticoagulant permet de prévenir les accidents emboliques favorisés par la FA. Il est donc nécessaire de le proposer, chez les patients à haut risque. En 1951, les propriétés anticoagulantes de la warfarine ont été découvertes par hasard (intoxication volontaire par raticide sans conséquence grave pour le sujet). Depuis lors, les antivitamines K (AVK) ont été largement utilisées pour leur propriété anticoagulante. Ce traitement impose une surveillance rigoureuse de l'*international normalized ratio* (INR) (objectif classique entre 2 et 3). Il est soumis à de nombreuses interférences alimentaires et médicamenteuses qui peuvent induire des déséquilibres dans les deux sens. Un progrès thérapeutique majeur se profile avec l'arrivée sur le marché des nouveaux anticoagulants, antithrombines directes (classe des « gatrans ») et antiXa (classe des « xabans »). Le dabigatran étéxilate (étude RELY) [9] a montré, le premier, sa supériorité sur les AVK pour un dosage de 150 mg deux fois par jour. Le rivaroxaban et l'apixaban ont également obtenu dans la FA l'autorisation de mise sur le marché (étude ROCKET-AF [10] et étude ARISTOTLE [11] respectivement). L'edoxaban est encore en cours d'évaluation avec des résultats de l'étude ENGAGE [12] imminents. L'avantage de ces nouvelles molécules est la stabilité de leur efficacité permettant de s'affranchir des prélèvements sanguins réguliers. Comme pour tout nouveau traitement la prudence est de rigueur. Leur utilisation est indiquée en cas d'INR labile ou de préférence du patient (recommandations de la Haute Autorité de santé [HAS]). Il faut rappeler que les études réalisées avec les gatrans et les xabans ne s'appliquent qu'à la FA non valvulaire et que les porteurs de prothèses valvulaires mécaniques cardiaques ne doivent pas être traités par ce type de molécules.

Tableau 2.
Classification de la symptomatologie.

Classification de l'European Heart Rhythm Association (EHRA)	
EHRA I	Asymptomatique
EHRA II	Symptômes modérés : activité quotidienne conservée
EHRA III	Symptômes sévères : activité quotidienne affectée
EHRA IV	Invalidante : activité quotidienne interrompue

Fibrillation auriculaire

Le traitement de la FA dépend de la tolérance clinique de l'arythmie, de son caractère paroxystique ou persistant et de l'existence d'une cardiopathie. Il comporte deux volets : antiarythmique ou ralentisseur et anticoagulant.

Le maintien en rythme sinusal présente des avantages liés au rôle hémodynamique de la systole auriculaire, permettant d'éviter un remodelage électrique de l'oreillette ayant lui-même tendance à entraîner une récidive de FA. Il permet également d'éviter l'évolution vers la cardiopathie rythmique et la survenue d'événements emboliques. Enfin, il permet de contrôler les symptômes (palpitations, dyspnée) et d'améliorer la qualité de vie.

Les recommandations ESC 2010 [13] accordent une part importante aux symptômes ressentis par le patient. Un score EHRA (European Heart Rhythm Association) est disponible pour graduer le retentissement fonctionnel de la FA, de 1, pour les patients asymptomatiques, à 4 pour les patients gravement invalides (Tableau 2).

Fibrillation atriale paroxystique

Dans la FA paroxystique, en l'absence de cardiopathie sous-jacente, un antiarythmique de classe IC est indiqué en première intention, en l'absence de contre-indications (bloc de branche gauche (BBG) ou bloc de branche droit (BBD) – déviation droite ou gauche de l'axe de QRS). Le sotalol peut également être prescrit en première intention.

La place de la dronédarone qui était jusqu'ici située en première ligne, au même titre que les molécules précédentes, n'est plus de mise à ce jour en raison des résultats préliminaires de l'étude PALLAS [3]. Cette étude avait pour but d'évaluer le bénéfice clinique de la dronédarone chez les patients en FA ou flutter avec facteurs de risque cardiovasculaire. L'étude a été interrompue prématurément devant une augmentation significative d'événements cardiovasculaires majeurs dans le bras dronédarone. Ce médicament est déremboursé en France depuis janvier 2012 pour service médical rendu jugé insuffisant avec risques hépatique et cardiovasculaire importants. Le comité des médicaments à usage humain et l'Agence européenne du médicament ont émis une restriction d'utilisation rendant caduque sa position dans les recommandations européennes.

Si la FA est de déclenchement vagal, le disopyramide ou le flécaïnide seront préférés pour leur effet vagolytique. Les bêtabloquants et le sotalol sont particulièrement efficaces dans les FA catécholergiques.

En cas d'échec, l'amiodarone est préconisée seule ou en association avec un antiarythmique de classe I. Il faut proscrire les associations d'antiarythmiques de même classe en raison du risque accru de survenue d'effet proarythmique. L'association sotalol–flécaïnide est également envisageable.

La FA paroxystique sur cœur sain peut relever en première intention d'une ablation par radiofréquence si le patient choisit cette option (refus du traitement antiarythmique au long cours). C'est dans cette indication que les résultats sont les meilleurs. Il s'agit d'une indication de classe IIb.

Le traitement prophylactique des récidives de FA en présence de cardiopathie est justifié quand le trouble du rythme déstabilise un état hémodynamique précaire. En revanche, si l'arythmie est bien tolérée cliniquement, il faut mettre en balance l'intérêt du maintien en rythme sinusal et le risque d'effet délétère du traitement antiarythmique.

On distingue trois situations : FA sur cardiopathie hypertensive, sur cardiopathie ischémique ou en présence d'une insuffisance

cardiaque. Le traitement antiarythmique est prescrit en plus du traitement de la maladie cardiaque (inhibiteur de l'enzyme de conversion [IEC]/ARAII/statines ou bêtabloquants selon le cas).

La cardiomyopathie hypertensive est définie par une hypertrophie myocardique (cardiomyopathie hypertrophique [CMH]) mais l'hypertension artérielle (HTA) peut ne pas avoir de retentissement sur le myocarde en particulier dans les formes récentes ou peu sévères ou bien contrôlées. L'HTA augmente l'incidence de la FA de deux à quatre fois par rapport à la population générale. Elle est généralement mal tolérée sur le plan hémodynamique, par perte de la systole auriculaire mécanique sur un muscle peu compliant. Le sotalol est proposé en cas de CMH. En l'absence de CMH, on rejoint les indications de FA sur cœur sain.

La cardiopathie ischémique constitue une entité particulière où le bénéfice des bêtabloquants semble clair, a fortiori en cas de fraction d'éjection altérée. Pour cette raison, le sotalol est le meilleur traitement dans cette indication, avec prudence en cas de dysfonction systolique.

Pour les fractions d'éjection basses, le recours à l'amiodarone est légitime en première intention. Les résultats de l'étude CHF-STAT [14] montrent une réduction des épisodes de FA et une diminution de la mortalité des patients en rythme sinusal.

Enfin quelle que soit la cardiopathie sous-jacente, le recours à l'amiodarone est possible en cas d'échec des traitements de première intention.

Fibrillation atriale persistante

La nouvelle terminologie de la FA distingue la FA persistante de courte durée, évoluant depuis plus de sept jours et la FA persistante de longue durée (persistance de plus d'un an).

Dans le premier cas on considère qu'un essai loyal de restauration du rythme sinusal par cardioversion électrique ou pharmacologique est justifié. La réduction pharmacologique peut être réalisée par voie intraveineuse, flécaïnide ou fumarate d'ibutilide avec respect strict des précautions d'emploi. Le vernakalant est un nouveau médicament utile dans cette indication avec un taux de conversion en rythme sinusal très supérieur à celui observé avec l'amiodarone intraveineux, sans risque de déclenchement d'arythmie ventriculaire et très faible allongement de l'intervalle QT (étude AVRO) [15]. La dose de charge orale en amiodarone a disparu des recommandations européennes 2010 pour la cardioversion.

Si la FA persiste depuis plus d'un an et que sa tolérance est bonne, on met en balance l'intérêt de la réduire avec un support ultérieur de traitement antiarythmique ou de la respecter en ralentissant la cadence ventriculaire si besoin. La FA devient alors permanente (abandon du retour en rythme sinusal comme but thérapeutique). L'étude PIAF [16] comportant 252 patients tirés au sort entre réduction et ralentissement, avec comme paramètre principal les symptômes dus à la FA, n'a pas mis en évidence de différence entre les deux groupes sur une année de suivi. Plus récemment, les études AFFIRM [17] et RACE [18] (4060 et 522 patients inclus respectivement) comparant les deux stratégies concernant la mortalité, n'ont pas démontré de bénéfice de l'une ou de l'autre attitude. Le nombre d'hospitalisations et d'effets secondaires liés au traitement a été supérieur dans le groupe contrôle du rythme pour l'étude AFFIRM. La conclusion de non-infériorité de la stratégie « ralentir la FA par rapport à une réduction et maintien du rythme sinusal » s'applique à une population âgée majoritairement de plus de 65 ans.

L'attitude à adopter, plus généralement, dépend de chaque cas. Une mauvaise tolérance clinique avec palpitations gênantes ou la survenue d'une cardiopathie rythmique, incite à un traitement agressif pour maintenir le rythme sinusal : essais d'antiarythmiques en respectant les contre-indications liées au terrain, envisager une association d'antiarythmiques, associer l'ablation nodale et la stimulation ventriculaire droite (stimulateur cardiaque VVI). Le recours à l'ablation de la FA persistante peut être justifié. Cette procédure est complexe et ses résultats à long terme semblent moins bons que pour la FA paroxystique sur cœur sain.

Fibrillation atriale permanente

En cas de FA permanente, l'objectif est une bonne tolérance clinique. Il n'est pas rare que l'arythmie soit spontanément lente du fait d'une conduction nodale déficiente. Si un traitement ralentisseur est nécessaire en raison de palpitations ou par crainte de voir se développer une cardiopathie rythmique, on cherche à atteindre une fréquence inférieure à 80 battements par minute chez des sujets actifs et à 110 battements par minute chez les sujets à autonomie réduite (RACE II) [19].

Les médicaments utiles sont les digitaliques en intraveineux ou per os, l'amiodarone, les inhibiteurs calciques ralentisseurs et les bêtabloquants. Les digitaliques sont particulièrement indiqués en cas d'insuffisance cardiaque. Ils sont plus efficaces chez le sujet âgé dont l'activité est réduite et dont la conduction nodale est altérée. Il faut garder à l'esprit le risque de surdosage digitalique à mesure que la clairance de la créatinine diminue. Une adaptation des doses est nécessaire ainsi qu'une surveillance basée sur la fréquence cardiaque et non sur les dosages de taux sanguins qui ne sont justifiés qu'en cas de surdosage suspecté. Il n'est pas rare que de très faibles doses suffisent à atteindre l'objectif thérapeutique. Ce traitement peut s'avérer inutile ou excessif si la FA devient spontanément lente.

L'amiodarone est recommandée pour ralentir la fréquence cardiaque sous réserve d'absence de contre-indication (dysthyroïdie préexistante, fibrose pulmonaire, insuffisance hépatique sévère) et avec une surveillance régulière du dosage de la *thyroid stimulating hormone* (TSH) et de survenue d'événements secondaires éventuels.

Le vérapamil est efficace mais a des effets constipants ce qui limite son emploi chez le sujet âgé. Les bêtabloquants sont souvent prescrits en cas de cardiopathie ischémique, d'HTA concomitantes ou de cardiopathie sévère mais compensée. Dans ce dernier cas on donnera la préférence au carvédilol et au bisoprolol.

On rappelle que la dronédarone est contre-indiquée dans l'indication de contrôle de la fréquence en raison d'une augmentation significative des événements cardiovasculaires majeurs du groupe traité dans l'étude PALLAS [3].

En cas d'échec de ralentissement par les traitements médicamenteux, on peut proposer une ablation de la conduction nodale sous couvert de l'implantation d'un stimulateur cardiaque VVI asservi le plus souvent. Cette solution thérapeutique a l'inconvénient de rendre le patient dépendant de son stimulateur.

Traitement anticoagulant

La FA entraîne une perte de la systole auriculaire efficace, une augmentation de la pression intra-auriculaire et une dilatation cavitaire. Cette situation favorise la stase sanguine et la formation de thrombus. C'est une des pathologies les plus emboligènes, multipliant par six le risque d'accident vasculaire cérébral (AVC) ischémique [20]. L'échographie transœsophagienne (ETO) retrouve des thrombi dans l'oreillette gauche chez 10 à 30 % des patients en FA selon les études et du contraste spontané chez 52 %. L'incidence des AVC ischémiques augmente avec l'âge. Dans l'étude Framingham [21], le risque d'AVC est de 1,5 % entre 50 et 59 ans et il augmente à 23,5 % entre 80 et 89 ans. La FA est également responsable d'infarctus cérébraux silencieux, détectés par scanner cérébral chez 15 % des patients sans antécédent d'AVC. De nombreux cofacteurs doivent être pris en compte dans l'estimation de ce risque thromboembolique et sont résumés dans le score CHA_2DS_2-VASc (Tableaux 3 et 4).

Le risque embolique est identique en FA paroxystique et permanente [22, 23] mais la prévention du risque dans les formes paroxystiques est incertaine car l'essentiel des études a inclus des patients en FA permanente.

Pour les FA récentes de moins de 48 heures les indications de mise sous anticoagulant dépendent des facteurs de risque thromboemboliques [24].

Dans les formes persistantes ou permanentes, les AVK à doses ajustées (INR > 2) sont efficaces pour réduire l'incidence des AVC ischémiques en cas de score de CHA_2DS_2-VASc ≥ 1. En l'absence de l'un de ces facteurs de risque on peut envisager de prescrire des antiagrégants plaquettaires ou rien.

Tableau 3.
Score CHA_2DS_2-VASc.

Facteur de risque	Score
Insuffisance cardiaque/FEGV ≤ 40 %	1
HTA	1
Diabète	1
Événement vasculaire (carotide, artérite, athérome aortique, maladie coronaire)	1
Sexe (femme)	1
Âge (65–74 ans)	1
Âge ≥ 75 ans	2
AVC/AIT/événement embolique	2

AIT : accident ischémique transitoire ; FEVG : fraction d'éjection ventriculaire gauche ; HTA : hypertension artérielle.

Tableau 4.
Prise en charge du risque thromboembolique.

Score CHA_2DS_2-VASc	Attitude sur l'anticoagulation
≥ 2	Anticoagulation efficace
1	Anticoagulation efficace (ou aspirine 75–325 mg)
0	Rien (ou aspirine 75–325 mg)

Malgré le bénéfice prouvé d'une anticoagulation efficace dans la FA, les complications hémorragiques, la contrainte de la surveillance régulière des INR et le risque d'interférence médicamenteuse et alimentaire rendent l'observance du traitement délicate. Les nouveaux anticoagulants, antiXa ou anti-IIa, représentent une alternative au traitement par AVK en particulier en cas d'INR labile ou de préférence du patient (recommandations HAS) dans la FA non valvulaire. Les INR se trouvant entre 2 et 3 dans les essais RELY (dabigatran étéxilate) et ROCKET-AF (ximélagatran) étaient respectivement de 64 et 55 %, témoignant de la difficulté d'assurer une bonne protection anticoagulante. L'engouement pour cette classe thérapeutique doit être tempéré par l'absence d'antidote actuellement disponible et les risques potentiels encore méconnus liés aux associations médicamenteuses avec risque de surdosage. Enfin il faut rappeler que les nouveaux anticoagulants sont contre-indiqués chez les patients porteurs de prothèses valvulaires et chez l'insuffisant rénal sévère.

La cardioversion pharmacologique ou électrique est associée à une majoration des événements emboliques. Une FA récente se compliquant d'instabilité hémodynamique doit bénéficier d'une cardioversion en urgence avec héparine non fractionnée administrée de façon concomitante. Un relais par AVK avec une cible d'INR entre 2 et 3 sera ensuite réalisé pour une durée minimale de quatre semaines.

En dehors de l'urgence hémodynamique, la cardioversion peut être réalisée après trois semaines d'anticoagulation efficace par AVK ou après 48 heures d'héparine si l'ETO ne retrouve pas de thrombus dans l'oreillette gauche [25]. Il n'y a pas de différence de survenue d'accident embolique entre ces deux stratégies mais le risque hémorragique est significativement moindre dans le groupe « échoguidé ». Si un thrombus est retrouvé à l'ETO, on doit surseoir au geste et poursuivre le traitement AVK efficace pendant au minimum quatre semaines supplémentaires. La persistance du thrombus représente une contre-indication de la cardioversion.

Une sous-analyse de RELY [26] a montré que les deux dosages de dabigatran comparés au bras AVK chez les patients dont le trouble du rythme avait été réduit par choc électrique, avaient des complications emboliques et hémorragiques comparables. Les nouveaux anticoagulants pourraient être une alternative aux AVK avant cardioversion, sous réserve de confirmation de leur non-infériorité par des études prospectives dans cet objectif primaire.

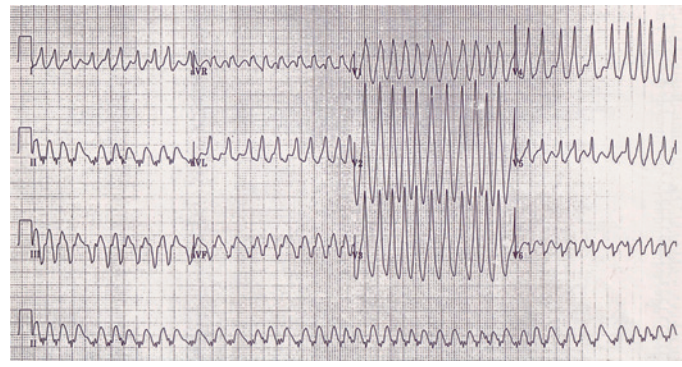

Figure 1. Fibrillation atriale et aspect de super Wolff.

Flutter auriculaire

Le flutter droit commun est caractérisé par un circuit de macroréentrée avec un bloc fonctionnel au niveau de la crista terminalis, une zone de conduction lente au niveau de l'isthme cavotricuspide. Le traitement consiste à réaliser une ablation par radiofréquence de cet isthme en contrôlant l'obtention d'un bloc bidirectionnel. Seule la présence d'un thrombus intra-auriculaire gauche contre-indique cette approche. Le flutter prend plus rarement son origine dans l'oreillette gauche ou complique une chirurgie de fermeture de communication interauriculaire. On a alors besoin d'un système de repérage cartographique pour identifier précisément le circuit et en réaliser la destruction par radiofréquence.

La place du traitement antiarythmique dans cette indication est de ralentir la conduction spontanée vers les ventricules avec des bêtabloquants ou des inhibiteurs calciques non dihydropyridines, en attendant l'ablation. Si le patient refuse cette procédure, on peut interrompre le circuit par stimulation atriale ou par choc électrique externe et donner un traitement antiarythmique pour prévenir les récidives. Le même traitement que pour la FA est applicable en se méfiant particulièrement du risque des effets proarythmiques des antiarythmiques de classe I. Il s'agit de l'effet fréquence–dépendance de cette classe thérapeutique : en cas de récidive du flutter à une fréquence plus lente induite par le traitement, de 200 battements par minute par exemple, il y a risque de conduction en 1/1 aux ventricules avec des QRS très larges et une mauvaise tolérance hémodynamique. Il faut donc toujours prescrire un freinateur de la conduction nodale conjointement.

Le traitement anticoagulant est le même que pour la FA.

Tachycardies jonctionnelles

Qu'elles utilisent un circuit intranodal ou une voie accessoire, elles relèvent d'une procédure d'ablation par radiofréquence.

Quand on en pose le diagnostic, il faut réaliser une réduction par manœuvre vagale. La manœuvre de Valsalva, la compression sinocarotidienne, la compression des globes oculaires peuvent être efficaces. L'injection rapide d'une ampoule d'adénosine diphosphate (Krenosin®) est presque toujours efficace pour obtenir une interruption du circuit de réentrée et donc un retour en rythme sinusal. En cas d'échec la dose peut être doublée. Ce traitement remplace l'adénosisne triphosphate qui n'est plus commercialisée. Chez la femme enceinte, l'asthmatique ou l'insuffisant respiratoire sévère, on préférera l'injection de vérapamil adaptée au poids du patient.

Chez les patients dont les crises sont rares ou aisément contrôlées par simple manœuvre vagale, on peut envisager de proposer un traitement bêtabloquant ou calcique (non dihydropyridine) pour ralentir la cadence des crises en cas de récidives.

Un risque vital existe en cas de FA dans le syndrome de Wolff-Parkinson-White quand la période réfractaire de la voie accessoire est inférieure à 250 millisecondes. On enregistre alors un tracé de super Wolff chez un patient avec syncopes récidivantes. L'urgence consiste à réduire la FA par choc électrique externe ou injection de flécaïnide (Fig. 1 et 2). Dans cette situation les thérapeutiques

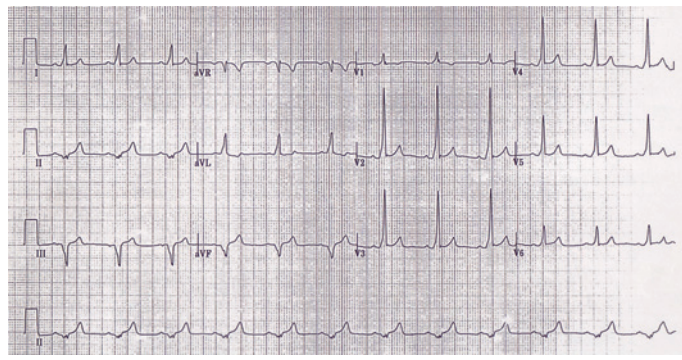

Figure 2. Aspect de syndrome de Wolff-Parkinson-White après réduction de la fibrillation atriale par flécaïnide.

ralentissant la conduction nodale sont contre-indiquées, car elles favorisent le passage par la voie accessoire (digitaliques, inhibiteurs calciques non dihydropyridines, bêtabloquants). L'ablation de la voie accessoire est alors un impératif vital.

Extrasystoles ventriculaires

Il s'agit de contractions cardiaques prématurées des massifs ventriculaires. Elles sont plus ou moins ressenties par le patient en fonction de leur répétition, de leur positionnement dans le cycle cardiaque, de leur regroupement en doublets ou en salves. Le pronostic est dépendant d'une cardiopathie sous-jacente.

Les extrasystoles ventriculaires (ESV) sur cœur sain ne sont pas dangereuses. Elles seront traitées si elles gênent le patient. Le choix de l'antiarythmique dépend de leur prédominance le jour ou la nuit : bêtabloquant si tendance adrénergique, flécaïnide ou amiodarone si prédominance vagale. Plutôt que d'envisager une escalade thérapeutique hasardeuse, en cas d'effet insuffisant, on aura rapidement recours à une ablation par radiofréquence qui est particulièrement efficace sur un foyer délimité reconnaissable au caractère monomorphe des ESV.

Les ESV sont souvent le marqueur d'une déchéance myocardique. Leur traitement relève alors en premier de la cardiopathie causale. La cardiopathie ischémique est l'étiologie la plus fréquente dans les pays industrialisés. Ainsi, la revascularisation et les bêtabloquants sont les meilleurs outils préventifs des arythmies ventriculaires graves. Pour les cardiopathies ischémiques à fraction d'éjection basse (< 30 %) un défibrillateur est indiqué en prévention primaire [27] sans tenir compte d'une hyperexcitabilité ventriculaire.

Une attention particulière doit être portée aux ESV ayant une morphologie de retard gauche. Elles naissent a priori du ventricule droit et doivent faire rechercher une dysplasie arythmogène du ventricule droit. Il s'agit d'une dégénérescence fibrograisseuse du ventricule droit. Un traitement bêtabloquant doit être proposé en première intention. Le flécaïnide est efficace en cas d'hyperexcitabilité persistante malgré les bêtabloquants.

Tachycardies ventriculaires

Par définition, il s'agit d'un regroupement d'au moins trois ESV. Si la tachycardie ventriculaire (TV) dure moins de 30 secondes, on parle de TV non soutenue. Au-delà de 30 secondes on parle de TV soutenue. Les salves de TV et les TV non soutenues sont assimilables aux ESV isolées pour le traitement antiarythmique. Les TV soutenues constituent une entité de gravité supérieure dont la prise en charge repose souvent sur l'implantation d'un défibrillateur.

Il existe des TV dites fasciculaires sur cœur structurellement sain. La tolérance clinique est généralement bonne. Leur traitement repose sur l'ablation par radiofréquence. Les TV de retard droit–axe gauche sont sensibles au vérapamil intraveineux.

Dans la cardiopathie ischémique on distingue deux types de TV : la TV induite par une phase ischémique comme une phase aiguë d'infarctus et la TV sur cicatrice constituée, volontiers retardée par rapport à la date de la nécrose. Dans le premier cas, comme pour les ESV isolées, la revascularisation et les bêtabloquants sont le meilleur traitement préventif des récidives. Une TV en phase aiguë d'infarctus peut rester stable et bien tolérée. L'usage de la xylocaïne est alors indiqué pour la réduction. L'évolution peut aussi être marquée par des syncopes ou une fibrillation ventriculaire nécessitant la réalisation d'un choc électrique externe en urgence.

Il ne faut pas confondre ces TV avec la survenue d'un rythme idioventriculaire accéléré (RIVA) particulièrement fréquent lors de la phase de reperfusion. Le RIVA est bien toléré hémodynamiquement et ne nécessite aucune thérapeutique spécifique.

Les TV tardives sur cicatrices d'infarctus correspondent à des circuits de macroréentrée en bordure de zone nécrosée. On peut les réduire par stimulation endocavitaire ou par choc électrique. Le défibrillateur en prévention secondaire est indiqué si l'épisode est survenu au moins un mois après infarctus et trois mois après une procédure de revascularisation. Avant ce délai on considère que le substrat n'est pas encore « stabilisé ». Un traitement bêtabloquant associé ou non à l'amiodarone permet de mieux contrôler le nombre de récidives. L'ablation par radiofréquence des TV monomorphes est indiquée, en particulier en cas de TV récidivantes ou d'orages rythmiques. Ces traitements pharmacologiques et par radiofréquence sont complémentaires du défibrillateur. Seul le défibrillateur a montré un bénéfice en termes de survie comparé au traitement pharmacologique : par rapport à l'amiodarone dans l'étude CIDS [28], à l'amiodarone ou au sotalol dans l'étude AVID [29] et à l'amiodarone, au métoprolol ou au propafénone dans l'étude CASH [30]. Le bras propafénone de l'étude CASH a été arrêté prématurément pour surmortalité.

Dans la cardiopathie dilatée à coronaires saines le défibrillateur est également supérieur au traitement médical. Le traitement par les bêtabloquants de l'insuffisance cardiaque (carvédilol, bisoprolol) et le recours à la resynchronisation biventriculaire quand elle est indiquée (BBG large), améliorent le pronostic par remodelage positif du ventricule gauche. L'amiodarone est un appoint en cas de TV récidivantes où le défibrillateur est trop souvent sollicité soit de façon indolore par réduction de l'accès par stimulation antitachycardique soit par délivrance d'un choc électrique interne.

La CMH est définie par l'épaississement d'une paroi myocardique (essentiellement du ventricule gauche) supérieure à 15 millimètres dans les formes sporadiques ou à 13 millimètres dans les formes familiales. C'est une hypertrophie d'origine génétique s'accompagnant inconstamment d'une obstruction à l'éjection. On exclut toutes les affections valvulaires, artérielles systémiques ou maladies de système qui peuvent entraîner une augmentation de la masse du myocarde.

La CMH est la principale cause de mort subite chez le sportif de moins de 35 ans. L'incidence annuelle de la mort subite dépasse 4 % chez les sujets classés à haut risque c'est-à-dire avec une épaisseur myocardique supérieure à 30 millimètres, antécédent de syncope, antécédent familial de mort subite prématurée, salves de TV non soutenues sur le Holter ou chute tensionnelle à l'effort. En présence de deux de ces facteurs de risque rythmique, le défibrillateur est indiqué en prévention primaire. Un antécédent de syncope ou a fortiori de mort subite récupérée est une indication de défibrillateur en prévention secondaire. Le traitement médical repose sur les bêtabloquants. Ils ralentissent la fréquence cardiaque, permettent un meilleur remplissage du ventricule gauche et minimisent les effets hémodynamiques d'un éventuel gradient intracardiaque. L'amiodarone peut permettre de contrôler un risque de FA mais n'améliore pas le pronostic des CMH.

La dysplasie arythmogène du ventricule droit doit être évoquée en cas de TV de retard gauche. L'imagerie en résonance magnétique (IRM) est l'examen de référence pour valider le diagnostic. Les formes biventriculaires sont les plus graves. Le traitement bêtabloquant est indiqué pour prévenir le risque de TV et de mort subite. On peut lui associer des antiarythmiques de classe IC. Le défibrillateur implantable permet de traiter les arythmies ventriculaires persistantes malgré ce traitement. La place de l'ablation par radiofréquence d'un circuit de TV particulièrement actif est à discuter au cas par cas.

Fibrillation ventriculaire

Les morts subites récupérées relèvent sans contexte de l'implantation d'un défibrillateur en prévention secondaire. Lorsqu'elles s'inscrivent dans une des cardiopathies détaillées (cf. supra), le traitement médical est un appoint thérapeutique permettant de réduire la récurrence des arythmies.

En revanche cet événement rythmique majeur peut être révélateur d'une cardiopathie sur cœur apparemment sain en général relié à une canalopathie. Le QT long congénital, le syndrome de Brugada, la TV cathécholergique, le syndrome de repolarisation précoce ou la torsade de pointe à couplage court sont les principales entités en cause.

Le traitement bêtabloquant est bénéfique pour la plupart des sujets atteints de QT long congénital. Il représente également un outil thérapeutique majeur de la TV cathécholergique auquel on peut rajouter du flécaïnide. La quinidine dans le syndrome de Brugada, bien que séduisante sur la base de données électrophysiologiques, n'a pas été validée de façon définitive.

■ Conclusion

Le traitement médical des troubles du rythme vise à prévenir les récurrences d'arythmie et les symptômes tels que palpitation ou syncope. Dans les cas les plus graves, il représente un appoint au défibrillateur pour prévenir la mort subite. Pour chaque cas traité on doit garder à l'esprit la balance bénéfice/risque et connaître parfaitement les contre-indications et précautions d'emploi des molécules antiarythmiques. Une fois instauré, le traitement par les antiarythmiques justifie une surveillance cardiologique spécialisée.

La FA est l'arythmie la plus fréquente où la place du traitement antiarythmique est encore prédominante. Son incidence croissante avec l'âge incite à la prudence du fait des polymédications. Dans ce domaine, la place du traitement anticoagulant est aussi importante que le traitement antiarythmique ou ralentisseur compte tenu du risque d'accident embolique.

■ Références

[1] The Sicilian gambit. A new approach to the classification of antiarrhythmic drugs based on their actions on arrhythmogenic mechanisms. Task Force of the Working Group on Arrhythmias of the European Society of Cardiology. *Circulation* 1991; **84**: 1831–51.

[2] Echt DS, Liebson PR, Mitchell LB, Peters RW, Obias-Manno D, Barker AH, et al. Mortality and morbidity in patients receiving encainide, flecainide, or placebo. The Cardiac Arrhythmia Suppression Trial. *N Engl J Med* 1991;**324**:781–8.

[3] Connolly SJ, Camm AJ, Halperin JL, Joyner C, Alings M, Amerena J, et al. Dronedarone in high-risk permanent atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011;**365**:2268–76.

[4] Ezekowitz MD, Nagarakanti R, Lubinski A, Bandman O, Canafax D, Ellis DJ, et al. A randomized trial of budiodarone in paroxysmal atrial fibrillation. *J Interv Card Electrophysiol* 2012;**34**:1–9.

[5] Mariani J, Doval HC, Nul D, Varini S, Grancelli H, Ferrante D, et al. N-3 polyunsaturated Fatty acids to prevent atrial fibrillation: updated systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Am Heart Assoc* 2013;**2**:e005033.

[6] Mozaffarian D, Marchioli R, Macchia A, Silletta MG, Ferrazzi P, Gardner TJ, et al. Fish oil and postoperative atrial fibrillation: the Omega-3 Fatty Acids for Prevention of Post-operative Atrial Fibrillation (OPERA) randomized trial. *JAMA* 2012;**308**: 2001–11.

[7] Macchia A, Grancelli H, Varini S, Nul D, Laffaye N, Mariani J, et al. Omega-3 fatty acids for the prevention of recurrent symptomatic atrial fibrillation: results of the FORWARD (Randomized Trial to Assess Efficacy of PUFA for the Maintenance of Sinus Rhythm in Persistent Atrial Fibrillation) trial. *J Am Coll Cardiol* 2013;**61**:463–8.

[8] Disertori M, Latini R, Barlera S, Franzosi MG, Staszewsky L, Maggioni AP, et al. Valsartan for prevention of recurrent atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009;**360**:1606–17.

[9] Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Oldgren J, Parekh A, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009;**361**:1139–51.

[10] Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, Pan G, Singer DE, Hacke W, et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011;**365**:883–91.

[11] Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, Lopes RD, Hylek EM, Hanna M, et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011;**365**:981–92.

[12] Ruff CT, Giugliano RP, Antman EM, Crugnale SE, Bocanegra T, Mercuri M, et al. Evaluation of the novel factor Xa inhibitor edoxaban compared with warfarin in patients with atrial fibrillation: design and rationale for the Effective aNticoaGulation with factor xA next GEneration in Atrial Fibrillation-Thrombolysis In Myocardial Infarction study 48 (ENGAGE AF-TIMI 48). *Am Heart J* 2010;**160**: 635–41.

[13] Camm AJ, Kirchhof P, Lip GY, Schotten U, Savelieva I, Ernst S, et al. Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2010;**31**:2369–429.

[14] Deedwania PC, Singh BN, Ellenbogen K, Fisher S, Fletcher R, Singh SN. Spontaneous conversion and maintenance of sinus rhythm by amiodarone in patients with heart failure and atrial fibrillation: observations from the veterans affairs congestive heart failure survival trial of antiarrhythmic therapy (CHF-STAT). The Department of Veterans Affairs CHF-STAT Investigators. *Circulation* 1998;**98**: 2574–9.

[15] Camm AJ, Capucci A, Hohnloser SH, Torp-Pedersen C, Van Gelder IC, Mangal B, et al. A randomized active-controlled study comparing the efficacy and safety of vernakalant to amiodarone in recent-onset atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2011;**57**:313–21.

[16] Hohnloser SH, Kuck KH, Lilienthal J. Rhythm or rate control in atrial fibrillation–Pharmacological Intervention in Atrial Fibrillation (PIAF): a randomised trial. *Lancet* 2000;**356**:1789–94.

[17] Wyse DG, Waldo AL, DiMarco JP, Domanski MJ, Rosenberg Y, Schron EB, et al. A comparison of rate control and rhythm control in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2002;**347**:1825–33.

[18] Van Gelder IC, Hagens VE, Bosker HA, Kingma JH, Kamp O, Kingma T, et al. A comparison of rate control and rhythm control in patients with recurrent persistent atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2002;**347**:1834–40.

[19] Van Gelder IC, Groenveld HF, Crijns HJ, Tuininga YS, Tijssen JG, Alings AM, et al. Lenient versus strict rate control in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2010;**362**:1363–73.

[20] Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. Atrial fibrillation: a major contributor to stroke in the elderly. The Framingham Study. *Arch Intern Med* 1987;**147**:1561–4.

[21] Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study. *Stroke* 1991;**22**:983–8.

[22] Ezekowitz MD, Bridgers SL, James KE, Carliner NH, Colling CL, Gornick CC, et al. Warfarin in the prevention of stroke associated with nonrheumatic atrial fibrillation. Veterans Affairs Stroke Prevention in Nonrheumatic Atrial Fibrillation Investigators. *N Engl J Med* 1992;**327**:1406–12.

[23] Hart RG, Pearce LA, Rothbart RM, McAnulty JH, Asinger RW, Halperin JL. Stroke with intermittent atrial fibrillation: incidence and predictors during aspirin therapy. Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators. *J Am Coll Cardiol* 2000;**35**:183–7.

[24] Fuster V, Rydén LE, Cannom DS, Crijns HJ, Curtis AB, Ellenbogen KA, et al. 2011 ACCF/AHA/HRS focused updates incorporated into the ACC/AHA/ESC 2006 Guidelines for the management of patients with atrial fibrillation: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines developed in partnership with the European Society of Cardiology and in collaboration with the European Heart Rhythm Association and the Heart Rhythm Society. *J Am Coll Cardiol* 2011;**57**:e101–98.

[25] Klein AL, Jasper SE, Katz WE, Malouf JF, Pape LA, Stoddard MF, et al. The use of enoxaparin compared with unfractionated heparin for short-term antithrombotic therapy in atrial fibrillation patients undergoing transoesophageal echocardiography-guided cardioversion: assessment of Cardioversion Using Transoesophageal Echocardiography (ACUTE) II randomized multicentre study. *Eur Heart J* 2006;**27**:2858–65.

[26] Nagarakanti R, Ezekowitz MD, Oldgren J, Yang S, Chernick M, Aikens TH, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation: an analysis of patients undergoing cardioversion. *Circulation* 2011;**123**:131–6.

[27] Moss AJ, Zareba W, Hall WJ, Klein H, Wilber DJ, Cannom DS, et al. Prophylactic implantation of a defibrillator in patients with myocardial infarction and reduced ejection fraction. *N Engl J Med* 2002;**346**:877–83.
[28] Bokhari F, Newman D, Greene M, Korley V, Mangat I, Dorian P. Long-term comparison of the implantable cardioverter defibrillator versus amiodarone: eleven-year follow-up of a subset of patients in the Canadian Implantable Defibrillator Study (CIDS). *Circulation* 2004;**110**:112–6.
[29] A comparison of antiarrhythmic-drug therapy with implantable defibrillators in patients resuscitated from near-fatal ventricular arrhythmias. The Antiarrhythmics versus Implantable Defibrillators (AVID) Investigators. *N Engl J Med* 1997;**337**: 1576–83.
[30] Kuck KH, Cappato R, Siebels J, Rüppel R. Randomized comparison of antiarrhythmic drug therapy with implantable defibrillators in patients resuscitated from cardiac arrest: the Cardiac Arrest Study Hamburg (CASH). *Circulation* 2000;**102**:748–54.

S. Dinanian (sylvie.dinanian@abc.aphp.fr).
Service de cardiologie, Hôpital Antoine-Béclère, 157, avenue de la Porte-de-Trivaux, 92140 Clamart, France.

Toute référence à cet article doit porter la mention : Dinanian S. Traitement pharmacologique des troubles du rythme. EMC - Cardiologie 2014;9(3):1-7 [Article 11-036-B-40].

Disponibles sur www.em-consulte.com

Arbres décisionnels

Iconographies supplémentaires

Vidéos/ Animations

Documents légaux

Information au patient

Informations supplémentaires

Auto- évaluations

Cas clinique

Cet article comporte également le contenu multimédia suivant, accessible en ligne sur em-consulte.com et em-premium.com :

1 autoévaluation

Cliquez ici

© 2014 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés. - Document téléchargé le 06/12/2014 par CERIST ALGERIE (353213)